

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РОБОТИ

УДК 577.23

ОЦЕНКА ВКЛАДА АТР-ЗАВИСИМОГО K^+ -КАНАЛА В ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫЙ ТРАНСПОРТ КАЛИЯ В МИТОХОНДРИЯХ МОЗГА КРЫС

О. В. АКОПОВА, В. И. НОСАРЬ, Л. И. КОЛЧИНСКАЯ,
И. Н. МАНЬКОВСКАЯ, М. К. МАЛЫШЕВА, В. Ф. САГАЧ

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины, Киев;
e-mail: a-dubensky@mail.ru

Изучено влияние калия на скорость дыхания митохондрий мозга, окисляющих субстрат в отсутствие ADP (в состоянии 4). Показано, что потенциалзависимый вход K^+ в матрикс приводит к митохондриальной деполяризации. С учетом деполяризующего эффекта K^+ проведена оценка вклада потенциалзависимого транспорта K^+ и эндогенной утечки протонов в стационарную скорость дыхания. Показано, что учет утечки протонов позволяет определить вклад АТР-зависимого K^+ -канала в потенциалзависимый транспорт K^+ полярнографическим методом.

Ключевые слова: калий, дыхание, утечка протонов, мембранный потенциал, $K^+_{\text{АТР}}$ -канал, митохондрии мозга.

Возросший в последние годы интерес исследователей к митохондриальному транспорту K^+ вызван чрезвычайно широким спектром биоэнергетических эффектов потенциалзависимого входа и трансмембранного обмена K^+ в митохондриях [1–4]. Известно, что транспорт K^+ в матрикс опосредован митохондриальными K^+ -каналами, локализованными во внутренней мембране митохондрий. К настоящему времени идентифицировано несколько типов K^+ -каналов митохондриальной мембраны: АТР-зависимый K^+ -канал, $K^+_{\text{АТР}}$ -канал, Ca^{2+} -активируемый K^+ -канал высокой проводимости, VK_{Ca} -канал, потенциалзависимые K^+ -каналы ($\text{Kv } 1.1$, $\text{Kv } 1.3$) и K^+ -проводящая твин-пора TASK-3 [5]. В то же время известно, что в митохондриальной мембране присутствует множество еще неидентифицированных типов K^+ -проводимости [5, 6]. Наиболее изученным является $K^+_{\text{АТР}}$ -канал, открытый в 1991 году [6]. АТР-зависимая K^+ -проводимость мембраны присутствует практически во всех типах тканей, что указывает на ее важное физиологическое значение.

Потенциалзависимый вход K^+ в матрикс и выход через K^+/H^+ -обменник составляют митохондриальный K^+ -цикл [7]. Предполагают, что активация K^+ -цикла митохондрий лежит в основе хорошо известных цитопротекторных эффектов фармакологических активаторов $K^+_{\text{АТР}}$ -канала, сходных с эффектом ишемической адаптации (preconditioning) [2, 3].

Согласно существующим представлениям [8], в основе защитных механизмов лежит регуляция образования активных форм кислорода (АФК) – триггеров открывания циклоспоринчувствительной поры и индукции апоптоза [9]. В то же время непосредственные результаты исследований влияния фармакологических активаторов $K^+_{\text{АТР}}$ -канала на продукцию АФК, как и другие митохондриальные функции (транспорт Ca^{2+} , синтез АТР), достаточно противоречивы [8, 10], что, возможно, связано с различным влиянием АТР-зависимого транспорта K^+ на мембранный потенциал и потребление кислорода в митохондриях, выделенных из разных тканей – сердца [11], мозга [12], почек [13] и скелетных мышц [14].

Данные литературы свидетельствуют о различной экспрессии K^+_{ATP} -канала в разных типах клеток [3, 12]. Поэтому для более адекватного понимания биоэнергетических эффектов потенциалзависимого входа K^+ и физиологической роли K^+_{ATP} -канала в регуляции митохондриальных функций важно оценить кинетические характеристики потенциалзависимого входа K^+ , от которых зависит потребление кислорода и мембранный потенциал, и выявить индивидуальный вклад K^+_{ATP} -канала в K^+ -проводимость митохондриальной мембраны. В особенности это необходимо с учетом возможной клеточной специфичности эффектов, оказываемых АТР-зависимым входом K^+ на митохондриальные функции. Целью настоящей работы было установить основные характеристики потенциалзависимого входа K^+ и оценить вклад K^+_{ATP} -канала в потенциалзависимый транспорт K^+ в митохондриях мозга.

Материалы и методы

В опытах использовали белых крыс линии Вистар с массой тела 200–250 г. Эксперименты проводили в соответствии с международными требованиями гуманного обращения с животными согласно принципам европейской конвенции о защите животных. Мозг промывали охлажденным 0,9%-ным раствором KCl (4°), измельчали и гомогенизировали в 5-кратном объеме среды (250 мМ сахарозы, 20 мМ трис-HCl-буфера, 1 мМ ЭДТА, 1 мг/мл БСА, pH 7,4). Для выделения митохондрий гомогенат центрифугировали 7 мин при 1000 g (4°). Затем супернатант центрифугировали 15 мин при 12 000 g (4°). Осадок суспендировали в небольшом объеме среды без добавления ЭДТА и БСА и хранили на льду при 4°. Содержание протеина определяли методом Лоури.

Потребление кислорода изучали в стандартных условиях полярографическим методом в закрытой ячейке объемом 1 мл с платиновым электродом при 26° (конечная концентрация протеина 1,5 мг/мл). Регистрировали стационарную скорость дыхания в состоянии 4 после внесения митохондрий в среду инкубации: 2 мМ трис-HCl-буфера (pH 7,4), 5 мМ сукцината Na, 1 мМ NaH_2PO_4 , 1 мМ ЭДТА. KCl вносили в концентрациях 0–120 мМ, поддерживая осмолярность на уровне 300 мосмоль/л добавлением соответствующих концентраций сахарозы. При

изучении влияния малоната на скорость дыхания в среду вносили сахарозу в концентрации 300 мМ.

Мембранный потенциал митохондрий (количество протеина 1 мг/мл) регистрировали в среде инкубации в присутствии 10 мкМ сафранина при длинах волн возбуждения и эмиссии 495 и 586 нм [13]. Находили разность между величиной флуоресцентного сигнала и базальной флуоресценцией деполяризованных митохондрий после внесения в среду $5 \cdot 10^{-6}$ М ротенона и 10^{-6} М протонофора СССР. Цитохром *c* вносили в концентрации 10 мкМ.

В работе использовали Na-сукцинат, трис (основание) (Fluka, Швейцария), сафранин, цитохром *c*, ЭДТА, ротенон, малонат, карбонилцианид-*m*-хлорфенилгидразон (Sigma, США) и другие реактивы марки осч и чда. Растворы готовили на бидистилляте. Достоверность результатов оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. $P < 0,05$ считали статистически значимой величиной.

Результаты и обсуждение

Для количественной оценки транспорта K^+ в митохондриях в литературе используются различные методы. Наибольшее распространение получили оптические методы, основанные на регистрации светорассеяния (либо светопоглощения) суспензии митохондрий [15], а также – на использовании K^+ -связывающего флуоресцентного зонда RBFI [12, 16, 17].

Метод светорассеяния основан на зависимости оптических свойств суспензии митохондрий от объема митохондрий, который повышается вследствие входа K^+ в матрикс, сопряженного с транспортом воды [18], что, в свою очередь, приводит к снижению светорассеяния либо светопоглощения суспензии. Спектрофотометрический метод высокочувствителен к изменениям объема митохондрий и позволяет регистрировать обе фазы K^+ -цикла – потенциалзависимый вход K^+ и выход путем K^+/H^+ -обмена [7], что было использовано нами ранее [19, 20]. Однако недостатком этого метода для получения количественных характеристик транспорта K^+ является необходимость использования гипотонической среды [7, 15], что не может не влиять на функциональное состояние митохондрий. Таким образом, количественная оценка характеристик транспорта K^+ спектрофотометрическим

методом и изучение его влияния на другие энергозависимые процессы в митохондриях (такие как транспорт Ca^{2+} либо синтез АТФ) требуют различных условий эксперимента.

В последнее время достаточно широкое распространение получил метод, основанный на использовании K^+ -связывающего флуоресцентного зонда в проникающей форме, PBF1-AM [12, 16, 17]. Несмотря на преимущества (возможность оценки изменений концентрации K^+ в матриксе), использование этой методики также сталкивается с определенными затруднениями. Одним из существенных ограничений этой методики является необходимость предварительного удаления K^+ из матрикса митохондрий, поскольку величина K_d для PBF1 составляет ~ 10 мМ K^+ [16], тогда как концентрация калия в матриксе может достигать ~ 120 мМ [21]. Таким образом, оба метода, наиболее часто используемые в настоящее время, требуют подготовки препаратов, либо условий, которые могут влиять на функциональное состояние митохондрий.

В настоящей работе для определения максимальной скорости потенциалзависимого входа K^+ (V_{max}) при концентрациях, соответствующих физиологическим концентрациям K^+ в клетке, мы использовали полярографический метод, основанный на регистрации скорости дыхания митохондрий в стационарном состоянии 4, часто применяемый в исследованиях [11–13]. Несмотря на невысокую точность метода для характеристики транспортных процессов, он не требует сложной подготовки препаратов митохондрий и позволяет количественно оценивать потенциалзависимый вход K^+ и его биоэнергетические эффекты в нативных изолированных митохондриях в одних и тех же условиях эксперимента.

На рис. 1, А приведена зависимость скорости дыхания митохондрий мозга от концентрации K^+ в среде инкубации. Вместе с повышением скорости дыхания, повышение концентрации калия в среде также приводит к снижению мембранного потенциала, $\Delta\Psi_m$ (рис. 2, А, черные точки 1). Митохондриальная деполяризация не устраняется внесением цитохрома *c* в среду инкубации (рис. 2, А, белые точки 2). Таким образом, снижение $\Delta\Psi_m$ обусловлено транспортом K^+ в матрикс, а не выходом цитохрома *c* из межмембранного пространства в среду, что может происходить вследствие K^+ -индуцированного набухания митохондрий [15, 16]. Между $\Delta\Psi_m$ и скоростью транспорта K^+ , как показано нами

ранее [22], имеет место линейная зависимость, и потенциал линейно снижается с повышением скорости K^+ -стимулированного дыхания, что соответствует данным литературы [13, 23]. Зависимость скорости дыхания от концентрации K^+ в среде имеет гиперболический характер, что позволяет определить основные характеристики транспорта K^+ ($K_{0,5}$ и V_{max}) хорошо известными методами. В то же время для оценки кинетических характеристик входа K^+ в энергизованных митохондриях на основании полярографических данных, необходимо учесть вклад собственно транспорта K^+ в регистрируемую скорость дыхания (рис. 1, А, кривая 1).

Известно, что в стационарном состоянии 4, в условиях окисления субстрата при отсутствии ADP, экструзия протонов из матрикса комплексами дыхательной цепи вместе с потенциалзависимым входом протонов в матрикс путем утечки протонов (proton leak [24]) создают замкнутую цепь, в которой «протонный ток» подчиняется закону Ома и линейно возрастает с повышением $\Delta\Psi_m$ [24, 25]. Деполяризация мембраны соответственно приводит к снижению величины «протонного тока» в митохондриях. Вследствие энергетического сопряжения между окислением субстрата и потенциалзависимым транспортом протонов в матрикс митохондрий скорость дыхания в состоянии 4 пропорциональна величине протонного тока (с учетом стехиометрии H^+/O , зависящей от комплекса, на котором происходит окисление) [24, 26]. Ускорение циклического транспорта протонов, «протонного тока», приводит к повышению скорости дыхания соответственно соотношению H^+/O . Таким образом, H^+ -цикл контролирует скорость дыхания в состоянии 4 [23].

В условиях одновременного транспорта протонов и ионов K^+ регистрируемая скорость дыхания определяется скоростью утечки протонов и потенциалзависимого входа K^+ (рис. 1, А, кривая 1). Поэтому для оценки скорости транспорта K^+ по полярографическим данным следует учесть вклад компоненты, обусловленной утечкой протонов в матрикс митохондрий.

Ранее для оценки кинетических характеристик транспорта K^+ [22] мы отнимали базальную скорость дыхания, регистрируемую в отсутствие добавленного K^+ , от скорости K^+ -стимулированного дыхания, поскольку скорость дыхания в бескальевой среде как раз и определяется величиной протонного тока, ско-

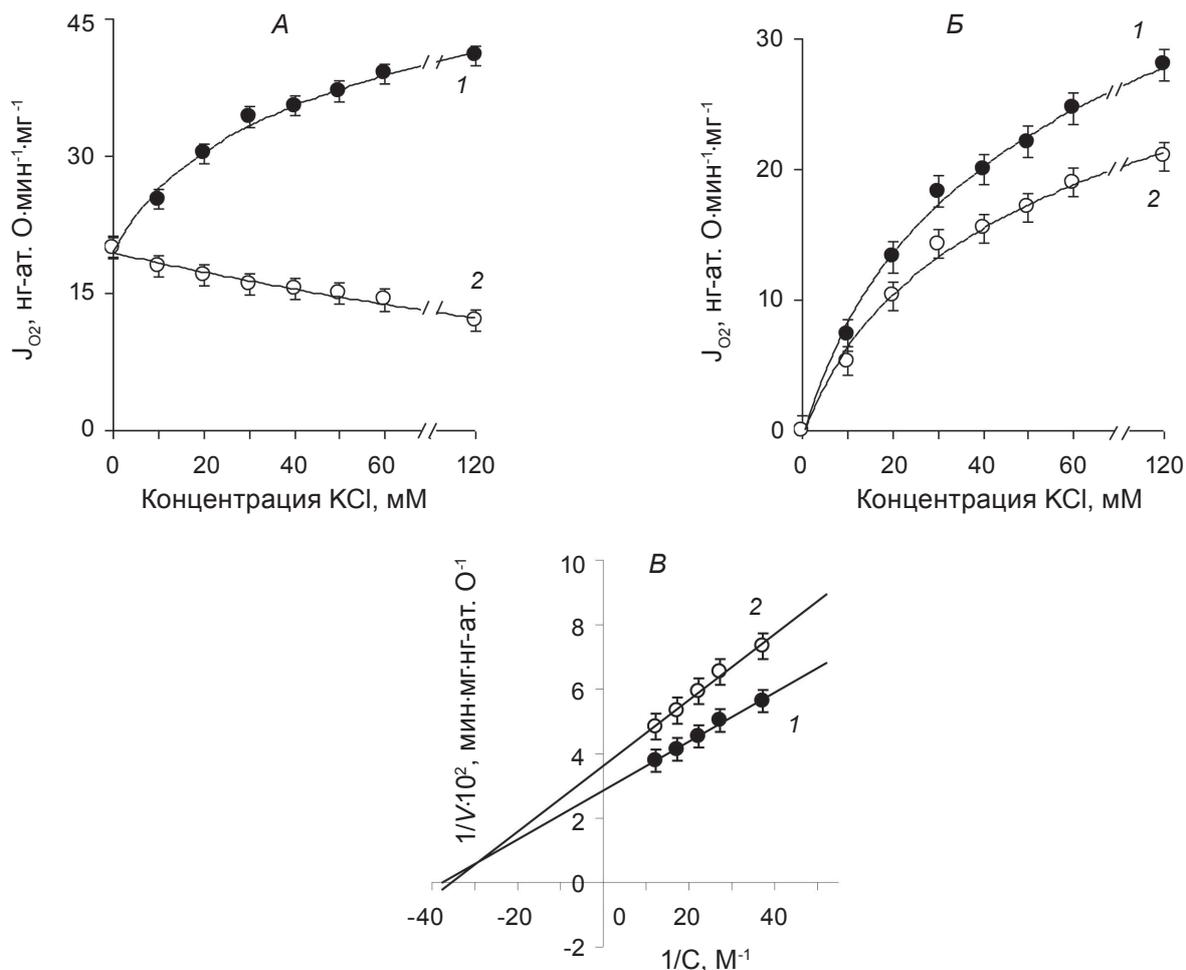


Рис. 1. Влияние калия на скорость дыхания митохондрий мозга в состоянии 4. А – скорость K^+ -стимулированного дыхания (1); вклад утечки протонов в скорость дыхания (2) определяли как описано в тексте; Б – вклад транспорта K^+ в скорость дыхания за вычетом базальной утечки протонов с учетом (1) и без учета (2) деполяризующего эффекта K^+ ; В – линейризация концентрационной зависимости (1, 2, Б) в двойных обратных координатах ($M \pm t, n = 6$). По оси абсцисс: концентрация KCl, в мМ (А, Б) и в обратных единицах, $1/C, \text{M}^{-1}$ (В). По оси ординат: скорость дыхания, $J_{O_2}, \text{нг-ат. О-мин}^{-1}\cdot\text{мг}^{-1}$ (А, Б) и обратных единицах, $1/V, \text{мин}\cdot\text{мг}\cdot\text{нг-ат. О}^{-1}$ (В)

ростом циклического транспорта протонов. В то же время, как показывают полученные данные, потенциалзависимый транспорт K^+ в митохондриях мозга сопровождается заметной митохондриальной деполяризацией (рис. 2, А), что должно приводить к снижению величины протонного тока с повышением концентрации калия в среде [24]. Поэтому в настоящей работе была поставлена задача изучить влияние деполяризации мембраны на утечку протонов в митохондриях мозга и уточнить проведенную нами прежде оценку скорости потенциалзависимого входа K^+ полярографическим методом.

Для оценки влияния митохондриальной деполяризации на утечку протонов стационарную скорость дыхания в состоянии 4 титровали малонатом (рис. 3, А). Параллельно регистрировали зависимость $\Delta\Psi_m$ от концентрации малоната (рис. 3, Б) и находили зависимость скорости дыхания от величины $\Delta\Psi_m$ в отсутствие добавленного K^+ (рис. 3, В). Согласно с результатами эксперимента (рис. 3, В), утечка протонов линейно возрастает с повышением $\Delta\Psi_m$. Это соответствует данным литературы и показывает, что в условиях проведенного нами эксперимента «протонный ток» подчиняется закону Ома, $U = I \cdot R$ [24, 25].

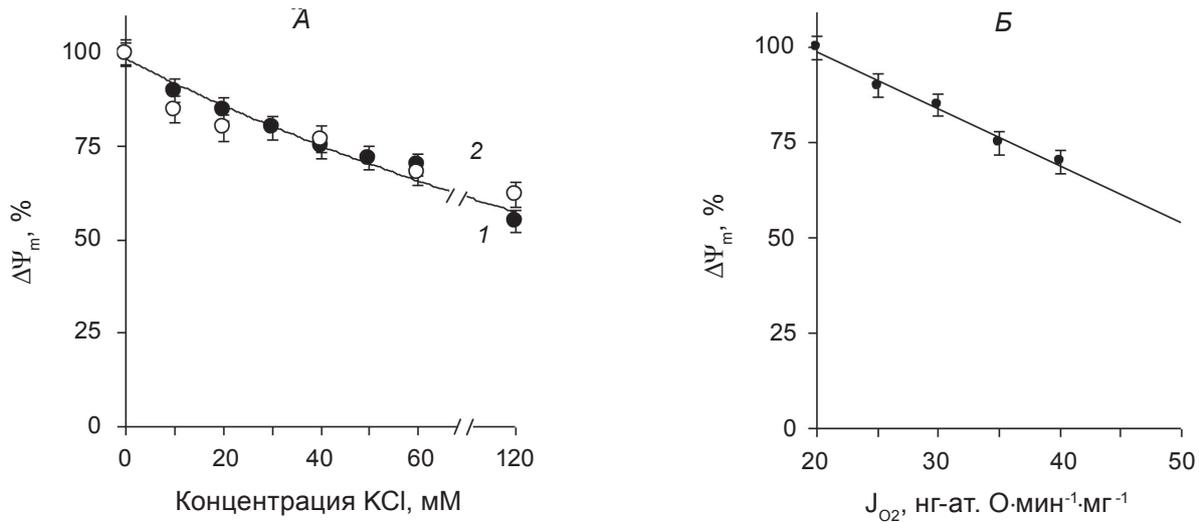


Рис. 2. Влияние калия на мембранный потенциал митохондрий мозга. А – $\Delta\Psi_m$ в отсутствие (черные точки, 1) и в присутствии цитохрома с (белые точки, 2). Б – зависимость $\Delta\Psi_m$ от скорости K^+ -стимулированного дыхания ($M \pm t$, $n = 6$). По оси абсцисс: концентрация KCl, mM (А); скорость дыхания в состоянии 4, J_{O_2} , нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ (Б). По оси ординат: мембранный потенциал, $\Delta\Psi_m$ %

Для оценки вклада утечки протонов в скорость K^+ -стимулированного дыхания находили величину протонного тока (рис. 3, В) при равной величине деполяризующего эффекта, обусловленного транспортом K^+ (рис. 2, А, Б). Полученная зависимость утечки протонов от концентрации K^+ в среде с учетом деполяризующего эффекта K^+ приведена на рис. 1, А (кривая 2). Для оценки вклада транспорта K^+ в скорость K^+ -стимулированного дыхания, величину протонного тока (рис. 1, А, кривая 2) отнимали от скорости дыхания (рис. 1, А, кривая 1) в предположении аддитивности вкладов H^+ - и K^+ -циклов в скорость дыхания митохондрий. Полученный результат показывает, что учет деполяризующего эффекта K^+ на утечку протонов (рис. 1, Б, кривая 1) позволяет уточнить оценку вклада собственно ионов K^+ в скорость дыхания (рис. 1, Б, кривая 2) и найти максимальную скорость входа K^+ (V_{max}) из полярографических данных, а также оценить вклад K^+_{ATP} -канала в потенциалзависимый транспорт K^+ в митохондриях мозга.

Результаты линеаризации концентрационной зависимости в двойных обратных координатах (рис. 1, В) показывают, что учет эндогенной утечки протонов приводит к достоверному повышению определяемой графически величины V_{max} K^+ -стимулированного дыхания (от $25,0 \pm 1,1$ до $30,0 \pm 1,2$ нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹, $P < 0,05$), что достаточно близко к экспериментальным данным:

~ 20 и 28 нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ (рис. 1, Б). При этом определяемая графически кажущаяся величина $K_{0,5}$ входа K^+ практически не меняется и составляет ~ 25 мМ K^+ , что соответствует данным литературы [27]. Оценка вклада транспорта K^+ в скорость дыхания также позволяет оценить долю K^+_{ATP} -канала в потенциалзависимом транспорте K^+ .

Ранее путем селективного блокирования K^+_{ATP} -канала АТР в присутствии Mg^{2+} , а также селективными блокаторами – глибенкламидом и 5-гидроксидеканоатом (5-HD), нами было показано, что вклад K^+_{ATP} -канала в потребление кислорода митохондриями мозга составляет $11,5 \pm 1,2$; $12,0 \pm 1,0$ и $14,4 \pm 1,1$ нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ соответственно [22], что в среднем равно $\sim 12,6$ нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ и составляет $\sim 30\%$ от скорости дыхания в состоянии 4 (рис. 1, А, кривая 1). С учетом вклада транспорта K^+ в скорость дыхания (рис. 1, Б, кривая 1), V_{max} транспорта K^+ соответствует $28,0 \pm 1,2$ нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹, что исходя из стехиометрии $K^+/O = 6$ [26] равно ~ 168 нмоль K^+ ·мин⁻¹·мг⁻¹. Соответственно вклад K^+_{ATP} -канала, $12,6$ нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ составляет 45% потенциалзависимого входа K^+ .

Следует отметить, что в митохондриях сердца, по данным литературы, АТР-зависимый вход K^+ составляет $24\text{--}30$ нмоль K^+ ·мин⁻¹·мг⁻¹ [11]. Найденная нами ранее Mg-АТР-зависимая компонента скорости дыхания в митохондриях пече-

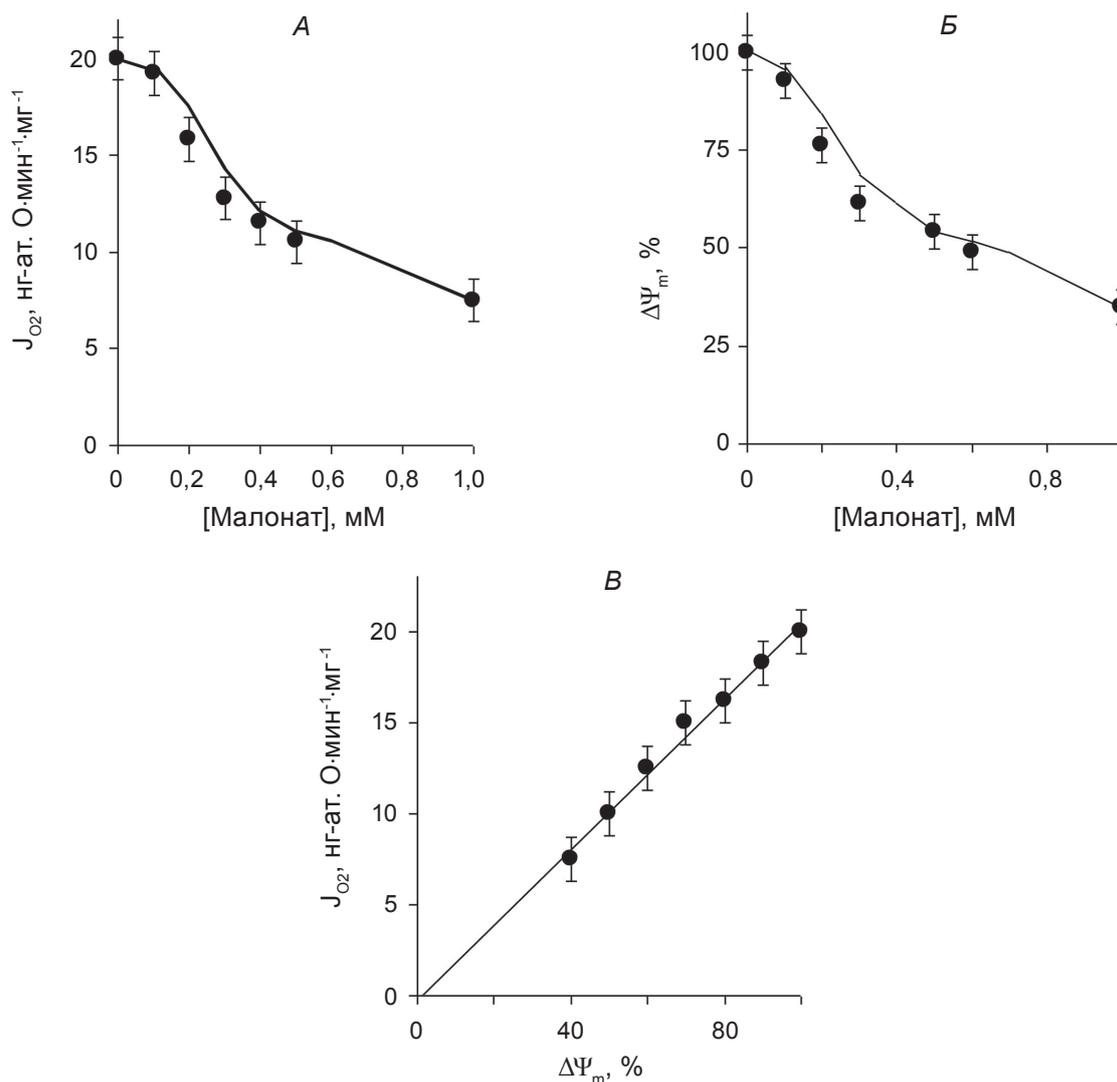


Рис. 3. Влияние малоната на скорость дыхания (А) и мембранный потенциал (Б) митохондрий мозга. В – зависимость скорости дыхания в состоянии 4 от мембранного потенциала митохондрий ($M \pm m$, $n = 4$). По оси абсцисс: концентрация малоната, мМ (А,Б); $\Delta\Psi_m$ % (В); по оси ординат: скорость дыхания, J_{O_2} , нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ (А, В); $\Delta\Psi_m$ % (Б)

ни при использовании глутамата как субстрата окисления составляла $4,0 \pm 1,0$ и $7,6 \pm 1,3$ нг-ат. О·мин⁻¹·мг⁻¹ для нативного и активированного диазоксидом K^+_{ATP} -канала, что с учетом стехиометрии $H^+/O=10$ [26] соответствует V_{max} АТР-зависимого транспорта K^+ $\sim 40\text{--}76$ нмоль K^+ ·мин⁻¹·мг⁻¹. При этом вклад K^+_{ATP} -канала в K^+ -цикл в митохондриях печени, независимо от его активации диазоксидом, по нашим оценкам, составлял лишь ок. 30% [19]. Максимальная скорость АТР-зависимого входа K^+ в митохондриях мозга, по полученным нами данным, составляет $\sim 69\text{--}86$ нмоль K^+ ·мин⁻¹·мг⁻¹. Таким образом, почти половина всего потенциалзависимого транс-

порта K^+ в митохондриях мозга приходится на долю K^+_{ATP} -канала, что указывает на важное физиологическое значение АТР-зависимого входа K^+ в этих органеллах.

Данные литературы свидетельствуют о повышенной экспрессии K^+_{ATP} -канала в митохондриях мозга [3, 12]. Это согласуется с оценкой вклада K^+_{ATP} -канала митохондрий мозга в скорость дыхания, данной нами и другими авторами [12]. В отличие от митохондрий сердца [11] и печени [19,20], в которых активация K^+_{ATP} -канала не влияет на мембранный потенциал, эндогенная функциональная активность K^+_{ATP} -канала митохондрий мозга, даже в отсутствие активаторов

вносит заметный вклад в K^+ -индуцированную митохондриальную деполяризацию, что было уже показано нами ранее [22]. Это позволяет предположить относительно большую значимость АТР-зависимого входа K^+ в регуляции митохондриальной энергетики в нейронах мозга по сравнению с другими типами клеток.

Полярграфический метод в настоящее время достаточно широко используется для количественной характеристики транспортных процессов в митохондриях [11–13, 24, 26]. Результаты проведенных экспериментов позволяют сделать вывод, что полярграфическая регистрация скорости дыхания, наряду с другими используемыми методами, дает удовлетворительную количественную оценку потенциалзависимого входа K^+ в изолированных митохондриях. Оценка вклада нативного $K^+_{\text{АТР}}$ -канала в транспорт K^+ согласуется с данными литературы, свидетельствующими о важной роли $K^+_{\text{АТР}}$ -канала в механизмах нейропротекции [4], и показывает, что фармакологическая модуляция активности $K^+_{\text{АТР}}$ -канала может быть перспективным направлением в разработке терапевтических методов регуляции функционального состояния митохондрий нейронов мозга при патологических состояниях, сопровождающихся дисфункцией митохондрий.

ОЦІНКА ВНЕСКУ АТР-ЗАЛЕЖНОГО K^+ -КАНАЛУ В ПОТЕНЦІАЛЗАЛЕЖНИЙ ТРАНСПОРТ КАЛІЯ В МІТОХОНДРІЯХ МОЗКУ ЩУРІВ

О. В. Акопова, В. І. Носар, Л. І. Колчинська,
І. М. Маньковська, В. Ф. Сагач

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця
НАН України, Київ;
e-mail: a-dubensky@mail.ru

Досліджено вплив калію на швидкість дихання митохондрий мозку за окислення субстрату у відсутності ADP (стан 4). Показано, що потенциалзалежний вхід K^+ до матриксу призводить до митохондриальної деполяризації. З урахуванням деполяризуючого ефекту K^+ проведено оцінку внеску потенциалзалежного транспорту K^+ та ендogenous протонного струму в стаціонарну швидкість дихання. Показано, що врахування протонного струму

дозволяє встановити внесок АТР-залежного K^+ -каналу в потенциалзалежний транспорт K^+ полярграфічним методом.

Ключові слова: калій, дихання, протонний струм, мембранний потенціал, $K^+_{\text{АТР}}$ -канал, митохондрії мозку.

ESTIMATION OF ATP-DEPENDENT K^+ -CHANNEL CONTRIBUTION TO POTENTIAL-DEPENDENT POTASSIUM UPTAKE IN THE RAT BRAIN MITOCHONDRIA

O. V. Akopova, V. I. Nosar, L. I. Kolchinskaya,
I. N. Mankovska, V. F. Sagach

Bogomoletz Institute of Physiology, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: a-dubensky@mail.ru

The effect of potassium on state 4 respiration (substrate oxidation in the absence of ADP) was investigated. It was shown that potential-dependent potassium uptake in the brain mitochondria results in mitochondrial depolarization. Taking into account depolarization effect of potassium, the contribution of the endogenous proton leak as well as K^+ -uptake to the respiration rate was calculated. It was shown that such estimation allows the share of ATP-dependent potassium channel contribution to potential-dependent potassium uptake to be determined by polarographic method.

Key words: K^+ -uptake, respiration, H^+ -leak, membrane potential, $K^+_{\text{АТР}}$ -channel, brain mitochondria.

1. Facundo H. T., Fornazari M., Kowaltowski A. J. // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – **1762**. – P. 202–212.
2. Миронова Г. Д., Качаева Е. В., Крылова И. Б. и др. // Вестник РАМН. – 2007. – **2**. – С. 44–50.
3. O'Rourke B. // Circ. Res. – 2004. – **94**. – P. 420–432.
4. Busija D. W., Lacza Zs., Rajapakse N. et al. // Brain Res. Rev. – 2004. – **46**. – P. 282–294.
5. Szewczyk A., Kajma A., Malinska D. et al. // FEBS Lett. – 2010. – **584**. – P. 2063–2069.
6. Inoue I., Nagase H., Kishi K., Higuti T. // Nature. – 1991. – **352**. – P. 244–247.
7. Garlid K. D., Paucek P. // Biochim. Biophys. Acta. – 2003. – **1606**. – P. 23–41.

8. *Costa A. D. T., Garlid K. D.* // *Am. J. Physiol.* – 2008. – **295**. – P. H874–H882.
9. *Kroemer G., Galluzzi L., Brenner C.* // *Physiol. Rev.* – 2007. – **87**. – P. 99–163.
10. *Facundo H. T. F., dePaula J. G., Kowaltowski A. J.* // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2005. – **37**. – P. 75–82.
11. *Kowaltowski A. J., Seetharaman S., Paucek P., Garlid K. D.* // *Am. J. Physiol.* – 2001. – **280**. – P. H649–H657.
12. *Bajgar R., Seetharaman S., Kowaltowski A. J. et al.* // *J. Biol. – Chem.* – 2001. – **276**. – P. 33369–33374.
13. *Cancherini D., Trabuco L. G., Rebouças N. A., Kowaltowski A. J.* // *Am. J. Physiol.* – 2003. – **285**. – P. F1291–F1296.
14. *Debska G., Kicinska A., Skalska J. et al.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – **1556**. – P. 97–105.
15. *Garlid K. D., Beavis A. D.* // *J. Biol. Chem.* – 1985. – **260**. – P. 13434–13441.
16. *Costa A. D. T., Quinlan C. L., Andrukhiv A. et al.* // *Am. J. Physiol.* – 2006. – **290**. – P. H406–H415.
17. *Aon M. A., Cortassa S., Wei A.-Ch. et al.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – **1797**. – P. 71–80.
18. *Tedeschi H.* // *J. Biophys. Biochem. Cytol.* – 1959. – **6**. – P. 241–252.
19. *Акопова О. В., Носарь В. И., Бурый В. А. и др.* // *Биохимия.* – 2010. – **75**, № 9. – С. 1273–1283.
20. *Акопова О. В., Носарь В. И., Бурый В. А. и др.* // *Укр. біохім. журн.* – 2013. – **85**, № 3. – С. 38–51.
21. *Moore C. L.* // *Curr. Top. Bioenerg.* – 1971. – **4**. – P. 191–236.
22. *Акопова О. В., Носарь В. И., Колчинская Л. И. и др.* // *Укр. біохім. журн.* – 2013. – **85**, № 1. – С. 53–61.
23. *Rottenberg H.* // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1979. – **549**. – P. 225–253.
24. *Brown G. C.* // *FASEB J.* – 1992. – **6**. – P. 2961–2965.
25. *Nicholls D. G., Budd S. L.* // *Physiol. Rev.* – 2000. – **80**. – P. 315–360.
26. *Beavis A. D.* // *J. Biol. Chem.* – 1987. – **262**. – P. 6165–6173.
27. *Szewczyk A., Wojcik G., Nalecz M. J.* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1995. – **207**. – P. 126–132.

Получено 16.07.2013